

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.
Vol. 20, 1982, pp. 235–242

Gemeinsame Studie zur Erstellung von Richtwerten für klinisch-chemische Kenngrößen im Kindesalter

Von I. Witt

*Klinisch-Chemisches und Biochemisches Laboratorium der Kinderklinik der Universität Freiburg i. Br. und
Chr. Trendelenburg*

Klinisch-Chemisches Laboratorium der Chirurgischen Klinik der Universität Freiburg i. Br.

Beteiligte:

F. Bidlingmaier, Universitäts-Kinderklinik, München
G. Brüggemann, Universitäts-Kinderklinik, Tübingen
K. Dörner, Universitäts-Kinderklinik, Kiel
H. J. Gibitz, Landeskrankenanstalten, Salzburg
H. Helwig, Kinderkrankenhaus St. Hedwig, Freiburg
G. Klein, Kinderkrankenhaus Rothenburgsort, Hamburg
I. Kupke, Universitäts-Kinderklinik, Düsseldorf

N. Liappis, Universitäts-Kinderklinik, Bonn
D. Mathias, Universitäts-Kinderklinik, Heidelberg
H. Schall, Universitäts-Kinderklinik, Frankfurt a/M
R. D. Schmid, Klinikum, Nürnberg
F. C. Sitzmann, Universitäts-Kinderklinik, Homburg/Saar
I. Witt, Universitäts-Kinderklinik, Freiburg
U. Wulff, Kinderklinik der Med. Hochschule Lübeck

(Eingegangen am 1. Juni 1981/4. Januar 1982)

Zusammenfassung: Der Mangel an zuverlässigen Bezugswerten für klinisch-chemische Kenngrößen im Kindesalter veranlaßte die Arbeitsgruppe 'Pädiatrische Klinische Chemie', eine gemeinsame Studie zur Erstellung von Referenzwerten durchzuführen. In 15 Kliniken wurden Werte für die wichtigsten klinisch-chemischen Kenngrößen bei Kindern verschiedener Altersgruppen ermittelt. Die in die Studie einbezogenen Kinder erfüllten die hinsichtlich ihres Gesundheitszustandes geforderten Minimalkriterien.

Die Auswertung der Daten erfolgte aufgeteilt nach Kenngröße und Altersgruppe. Es werden die Percentile sowie die Mittelwerte und 95%-Vertrauensbereiche angegeben. Aus den ermittelten Referenzwerten wurden Richtwerte abgeleitet, die für die tägliche Routinearbeit praktikabel sind.

Joint study to establish reference values for clinical chemical parameters in childhood

Summary: The working group 'Pädiatrische Klinische Chemie' undertook a joint study to satisfy the need for more reliable reference values for clinical chemical parameters in childhood.

In 15 different pediatric hospitals data for the most important clinical chemical parameters were determined for children of different age groups. The children included in the study fulfilled the required minimal criteria concerning their health state.

The data were listed according to parameter and age group and the percentiles and mean values with 95% confidence intervals are presented. From these values, reference ranges are derived that are suitable for daily routine analyses.

Einführung

Bei der Beurteilung von klinisch-chemischen Kenngrößen im Kindesalter stoßen sowohl Laborleiter als auch Ärzte immer wieder auf das Problem, welche 'Normalwerte' dazu herangezogen werden können. Eine Umfrage bei zahlreichen Universitäts-Kinderkliniken in Deutschland, die 1976 durchgeführt wurde, ergab, daß sich die in den

jeweiligen Kliniken verwendeten 'Normalwerte' auch bei Verwendung gleicher Methoden erheblich voneinander unterscheiden. Meistens sind die Bezugswerte aus der Literatur übernommen. Nur in wenigen Fällen sind sie in den Kliniklaboratorien selbst ermittelt worden. Das ist verständlich, denn es ist fast unmöglich, für alle wichtigen Kenngrößen und alle Altersstufen genügend

Blutproben von gesunden Kindern zu bekommen. Die in der Literatur mitgeteilten Werte sind aber nicht immer mit den im jeweiligen Labor verwendeten Methoden ermittelt worden und zeigen häufig eine unbrauchbare Einteilung in die verschiedenen Altersklassen. Außerdem findet man für viele Kenngrößen stark voneinander abweichende Angaben, und einige der in der Literatur angegebenen Werte stimmen nicht mit den Erfahrungswerten überein (vgl. l.c. (20, 21, 22)).

Um diese seit Jahren bekannte mißliche Situation zu verbessern, beschloß die 1976 ins Leben gerufene Arbeitsgruppe 'Pädiatrische Klinische Chemie', eine gemeinsame Studie zur Erstellung von zuverlässigen Bezugswerten durchzuführen. Bei der Planung der Studie wurde beschlossen, die Bezeichnung 'Normalwert' aufzugeben und künftig nur noch von 'Referenzwert' und 'Richtwert' zu sprechen.

Der Begriff 'Richtwert' wurde definiert als 'obere bzw. untere Grenze des Warnbereichs'. Diese Definition impliziert, daß der Begriff Richtwert bzw. Richtwertbereich weiter gefaßt ist als der sonst gebräuchliche Begriff des Normalwertes. Einmal ist heute nicht genau zu definieren, was 'normal' bedeutet, zum anderen sollen die Richtwerte von der 'Zahlengläubigkeit' fortführen und eine sinnvolle Einordnung der klinisch-chemischen Kenngrößen in das Gesamtbild des Patienten bewirken.

Die den Richtlinien zugrunde liegenden Meßwerte sollen als Referenzwerte bezeichnet werden, da sie an einem definierten Kollektiv erhoben wurden.

Die gemeinsame Studie wurde entsprechend dem 1976 festgelegten Plan durchgeführt. Obwohl zahlreiche Hindernisse zu überwinden waren, liegt jetzt ein brauchbares Ergebnis der recht mühevollen Arbeit vor, über das im folgenden berichtet wird.

Durchführung der Studie

In die Studie wurden nur die wichtigsten klinisch-chemischen Kenngrößen einbezogen, bei denen nicht unbedingt definierte Bedingungen bei der Probennahme (z.B. am nüchternen Probanden) eingehalten werden mußten. Zur Bestimmung der Kenngrößen wurden jeweils verschiedene der heute gebräuchlichen Methoden verwendet. In Tabelle 1 sind die untersuchten Kenngrößen und die verwendeten Methoden zusammengestellt.

Jeder Teilnehmer ermittelte für eine Anzahl der festgelegten Kenngrößen pro Altersgruppe (Tab. 2) zwischen 5 und 20 Werte. Die Dokumentation der Werte erfolgte zusammen mit der Angabe der verwendeten Methode und der durchgeführten internen Qualitätskontrolle. Alle beteiligten Laboratorien erfüllten außerdem die Anforderungen der gesetzlich vorgeschriebenen externen Qualitätskontrolle.

Während der zweiten Zeitspanne der Studie wurden von den meisten der beteiligten Laboratorien zusätzlich zu der oben erwähnten Qualitätskontrolle alle Kenngrößen im gleichen Kontrollserum analysiert. Die Daten dieses 'Ringversuches' wurden nur verwendet zur Beurteilung, ob erhebliche methodische oder labortechnische Abweichungen vorlagen.

Tab. 1. Zusammenstellung der Kenngrößen, für die Richtwerte ermittelt wurden, sowie Angabe der verwendeten Methoden.

Kenngröße	Methoden
Harnstoff	Urease-Spaltung (<i>Berthelot</i> -Reaktion) (1) BUN ¹⁾ -Analyzer (Beckman) (2)
Kreatinin	<i>Jaffé</i> -Reaktion nach Enteiweißung mit Trichloressigsäure (3) <i>Jaffé</i> -Reaktion ohne Enteiweißung (4) Kinetisch: Creatinin-Analyzer (Beckman) (5)
Harnsäure	Uricase-Spaltung (6) <i>Kageyama</i> -Reaktion (7)
Gesamt-Eiweiß	Bjuret-Methode mit und ohne Berücksichtigung des Serumleerwertes (8)
Natrium	Flammenphotometrie
Kalium	Flammenphotometrie
Calcium	Flammenphotometrie Atomabsorption Komplexometrische Titration
Chlorid	Coulometrische Titration
Anorgan. Phosphor	Reaktion mit Ammoniummolybdat, Reduktion zu Molybdänblau (mit und ohne Enteiweißung) (9)
Eisen	Bathophenanthrolin mit und ohne Enteiweißung (10, 11) Ferrozin (12)
Bilirubin	Photometrie des Azopigments (<i>Jendrassik/Grof</i>) (13) Dichlorphenyldiazonium-Methode (14)
Cholesterin	Enzymatischer Farbstest mit Cholesterinesterase/oxidase und Katalase (15) bzw. Phenol/4-Aminophenazon (16)
Glutamat-Oxalacetat Transaminase	Standardmethode der Dt. Ges. für Klinische Chemie (optimiert) (17)
Glutamat-Pyruvat-Transaminase	Standardmethode der Dt. Ges. für Klinische Chemie (optimiert) (17)
γ -Glutamyl-Transpeptidase	Methode nach <i>Szász</i> (18)
Alkalische Phosphatase	Standardmethode der Dt. Ges. für Klinische Chemie (optimiert) (17)
Lactat-Dehydrogenase	Standardmethode der Dt. Ges. für Klinische Chemie (optimiert) (17)
Kreatinkinase	Standardmethode der Dt. Ges. für Klinische Chemie Aktivierung durch N-Acetyl-cystein (19)

¹⁾ Harnstoff-N im Blut

Tab. 2. Verwendete Altersstufen-Einteilung

I = Neugeborene 1. Tag–4. Woche
II = Säuglinge 2.–12. Monat
III = Kinder nach 12. Monat

Ausnahmen

Natrium
I = Neugeborene
II = Säuglinge 1. Halbjahr
III = Säuglinge und Kinder ab 6. Monat

Alkalische Phosphatase

I = 1.–10. Tag
II = 10.–30. Tag
III = 2.–12. Monat
IV = 2.–8. Jahr
V = ab 8 Jahre

Die in die Studie aufgenommenen Kinder mußten festgelegte Minimalkriterien erfüllen, die in Tabelle 3 dargestellt sind. Es handelte sich dabei entweder um Kinder von Klinikangehörigen oder um Kinder, die zu präoperativen Kontrolluntersuchungen in die Klinik kamen und bei denen eine venöse Blutentnahme indiziert war.

Die Daten wurden nach Kenngröße und Altersstufe aufgeteilt, als Histogramme dargestellt und hinsichtlich der Streuungsmaße (Percentilwerte, Mittelwerte und 95%-Vertrauensbereiche) beschrieben.

Tab. 3. Minimalkriterien zur Einbeziehung von 'gesunden' Kindern in die gemeinsame Studie zur Erstellung von Richtwerten.

Folgende Voraussetzungen müssen erfüllt sein:

1. Normale Entwicklung.
2. Keine chronischen Erkrankungen.
3. z. Zt. keine akuten Erkrankungen.
4. z. Zt. keinerlei Therapie oder Medikamenteneinnahme.
5. Bei körperlicher Untersuchung kein pathologischer Befund (Ausnahmen: Leistenhernie, Malescensus).
6. Kein pathologischer Befund bei histologischer oder röntgenologischer Untersuchung.
7. Bei Neugeborenen keine akute oder chronische Erkrankung der Mutter.
8. Bei Neugeborenen darf die Bilirubinkonzentration nicht über 240 $\mu\text{mol/l}$ liegen.

Ergebnis der Studie

Beim Vergleich der Werte, die mit verschiedenen Methoden ermittelt wurden, zeigte sich, daß die biologische Varianz innerhalb der gleichen Altersstufe wesentlich größer ist als methodisch bedingte Unterschiede. Daher wurden die in Tabelle 1 für eine Kenngröße angegebenen Methoden zusammen ausgewertet.

Von den vorliegenden Werten wurden die Mittelwerte und die 95%-Vertrauensbereiche (Tab. 4) sowie die Percentile (Tab. 5) berechnet. Für viele Kenngrößen ist der Verteilungstyp unbekannt und die Anzahl der in unserer Studie erhobenen Werte häufig zu gering, um den Verteilungstyp zu bestimmen. Deswegen wurden bei der Festlegung von Richtwerten sowohl

Tab. 4. Fortsetzung

Kenngröße	Altersgruppe	Ange-nom-mener Verteilungs-Typ	Anzahl	Mittelwert und 95%-Vertrauensbereich		
Eiweiß g/l	I	N	83	45,2	– 56,9	– 68,6
	II	N	49	45,7	– 59,5	– 73,3
	III	N	101	58,5	– 69,3	– 80,1
Natrium mmol/l	I	N	78	132	– 140	– 147
	II	N	47	129	– 136	– 143
	III	N	122	132	– 139	– 145
Kalium mmol/l	I	N	78	3,56	– 4,84	– 6,11
	II	N	64	3,65	– 4,74	– 5,83
	III	N	105	3,13	– 4,14	– 5,15
Calcium mmol/l	I	N	87	1,76	– 2,27	– 2,78
	II	N	63	2,04	– 2,39	– 2,73
	III	N	107	2,09	– 2,35	– 2,61
Chlorid mmol/l	I	N	85	95,2	– 105	– 116
	II	N	52	92,9	– 103	– 112
	III	N	83	94,5	– 103	– 111
Anorgan. Phosphor mmol/l	I	N	81	1,56	– 2,32	– 3,08
	II	N	51	1,58	– 2,06	– 2,54
	III	N	93	1,09	– 1,54	– 2,00
Eisen $\mu\text{mol/l}$	I	L	69	6,41	– 14,5	– 32,7
	II	L	50	6,44	– 13,5	– 28,2
	III	L	97	7,68	– 16,0	– 33,4
Bilirubin $\mu\text{mol/l}$	II	L	39	1,73	– 4,89	– 13,8
	III	L	80	1,70	– 6,05	– 21,5
Cholesterin mmol/l	I	N	77	1,37	– 2,93	– 4,49
	II	N	58	1,51	– 3,24	– 4,97
	III	N	86	2,89	– 4,35	– 5,81
Glutamat-Oxalacetat-Trans-aminase (U/l)	I	N	85	5,91	– 21,9	– 37,9
	II	N	63	7,38	– 17,3	– 27,3
	III	N	106	4,70	– 13,4	– 22,2
Glutamat-Pyruvat-Trans-aminase U/l	I	L	73	4,47	– 12,4	– 32,4
	II	L	53	6,23	– 14,9	– 35,7
	III	L	106	4,50	– 9,61	– 20,5
γ -Glutamyl-Trans-peptidase U/l	I	L	69	13,9	– 47,8	– 163
	II	L	44	1,95	– 13,3	– 90,8
	III	L	97	3,10	– 7,32	– 17,3
Kreatinkinase U/l	II	L	29	16,7	– 47,7	– 136
	III	L	66	15,6	– 38,3	– 93,8
Lactat-Dehydro-genase U/l	I	L	56	200	– 410	– 838
	II	L	51	156	– 285	– 521
	III	L	70	131	– 213	– 344
Alkalische Phosphatase U/l	I	N	71	116	– 240	– 364
	II	N	42	135	– 363	– 591
	III	N	66	159	– 421	– 683
	IV	N	91	128	– 360	– 593
	V	N	90	114	– 343	– 572

N = Normalverteilung
L = log. Normalverteilung

Tab. 4. Referenzwerte (Mittelwerte und 95%-Vertrauensbereich).

Kenngröße	Altersgruppe	Ange-nom-mener Verteilungs-Typ	Anzahl	Mittelwert und 95%-Vertrauensbereich		
Harnstoff mmol/l	I	N	78	1,06	– 3,93	– 6,79
	II	N	64	2,04	– 4,60	– 7,17
	III	N	105	2,12	– 5,06	– 8,00
Kreatinin $\mu\text{mol/l}$	I	N	63	2,15	– 53,5	– 104
	II	N	45	9,71	– 45,8	– 81,8
	III	N	106	21,0	– 55,7	– 90,4
Harnsäure $\mu\text{mol/l}$	I	N	57	38,3	– 182	– 326
	II	N	41	68,1	– 197	– 325
	III	N	87	111	– 232	– 353

Tab. 5. Referenzwerte (Percentile).

Percentile		0,025	0,050	0,100	0,500	0,900	0,950	0,975		
Harnstoff (mmol/l)										
I	(N = 78)	0,68	1,14	1,40	2,21	3,93	5,62	6,12	6,83	7,86
II	(N = 64)	1,35	2,40	2,59	2,84	4,63	6,06	6,74	7,11	8,97
III	(N = 105)	1,67	2,82	2,96	3,26	4,96	7,04	7,77	8,46	9,34
Kreatinin (μmol/l)										
I	(N = 63)	8,84	12,4	13,3	26,1	50,4	89,3	102	110	120
II	(N = 45)	15,9	17,7	19,4	20,8	45,1	66,7	84,0	88,4	88,4
III	(N = 106)	13,3	24,3	30,9	35,4	53,0	83,5	88,4	88,4	106
Harnsäure (μmol/l)										
I	(N = 57)	83,3	89,2	101	113	161	306	335	371	402
II	(N = 41)	113	114	117	119	196	277	328	372	381
III	(N = 87)	110	120	149	160	226	300	353	362	422
Gesamt-Eiweiß (g/l)										
I	(N = 83)	42,0	46,1	48,5	50,0	56,0	65,0	66,5	67,5	78,0
II	(N = 49)	48,0	48,0	48,5	52,0	58,0	68,0	72,0	75,8	79,5
III	(N = 101)	53,0	60,0	61,0	62,4	70,0	75,5	78,0	79,2	86,4
Natrium (mmol/l)										
I	(N = 78)	130	130	133	136	140	144	146	147	151
II	(N = 47)	128	129	130	132	137	140	141	142	142
III	(N = 122)	129	132	133	134	138	142	143	146	148
Kalium (mmol/l)										
I	(N = 78)	3,10	3,63	3,90	4,10	4,80	5,80	5,85	6,03	6,20
II	(N = 64)	2,90	3,68	3,70	3,93	4,78	5,35	5,55	5,70	5,95
III	(N = 105)	3,00	3,20	3,43	3,60	4,10	4,80	5,15	5,35	6,00
Calcium (mmol/l)										
I	(N = 87)	1,49	1,52	1,74	1,95	2,30	2,54	2,63	2,68	2,77
II	(N = 63)	1,70	2,10	2,15	2,20	2,40	2,64	2,68	2,70	2,75
III	(N = 107)	1,95	2,06	2,13	2,20	2,35	2,53	2,55	2,57	2,62
Chlorid (mmol/l)										
I	(N = 85)	95,0	96,0	96,5	98,5	105	111	115	117	119
II	(N = 52)	88,0	89,5	95,0	96,5	103	109	110	112	112
III	(N = 83)	94,0	95,5	96,0	97,0	102	108	110	111	114
Phosphor (mmol/l)										
I	(N = 81)	1,29	1,45	1,63	2,00	2,29	2,74	2,88	3,46	3,57
II	(N = 51)	1,52	1,55	1,73	1,80	2,03	2,38	2,44	2,58	2,60
III	(N = 93)	0,94	1,04	1,18	1,26	1,55	1,86	1,92	2,05	2,10
Eisen (μmol/l)										
I	(N = 69)	2,33	6,00	6,81	8,60	15,8	22,9	25,8	26,3	27,2
II	(N = 50)	4,12	5,46	6,99	8,06	13,9	20,0	21,9	25,9	26,9
III	(N = 97)	4,48	7,16	8,15	9,85	16,8	24,0	27,9	30,7	33,7
Bilirubin (μmol/l)										
II	(N = 39)	1,88	1,97	2,22	3,08	4,79	9,66	14,6	17,2	18,8
III	(N = 80)	1,20	1,20	1,71	3,42	6,50	12,8	15,4	17,4	22,2
Cholesterin (mmol/l)										
I	(N = 77)	1,32	1,39	1,72	2,11	2,77	4,03	4,18	4,49	5,49
II	(N = 58)	1,68	1,79	2,06	2,20	3,11	4,49	4,82	5,21	5,47
III	(N = 86)	1,68	2,68	2,85	3,45	4,43	5,15	5,43	5,50	5,91
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (U/l)										
I	(N = 85)	7,70	8,90	9,15	13,0	20,0	34,5	38,0	39,0	43,0
II	(N = 63)	4,30	6,55	9,50	12,0	17,0	24,0	26,5	27,5	31,0
III	(N = 106)	5,70	6,00	6,60	9,00	14,0	17,0	18,6	22,1	39,0

Tab. 5. Fortsetzung

Percentile			0,025	0,050	0,100	0,500	0,900	0,950	0,975	
Glutamat-Pyruvat-Transaminase (U/l)										
I	(N = 73)	3,00	5,00	5,70	6,20	13,0	21,5	23,6	29,5	42,0
II	(N = 53)	5,90	6,45	7,10	8,00	16,0	25,0	27,5	31,0	31,0
III	(N = 106)	4,00	5,00	5,10	6,55	9,00	16,5	20,3	24,1	30,0
γ-Glutamyl-Transpeptidase (U/l)										
I	(N = 69)	8,00	13,0	15,5	19,5	48,0	95,3	130	146	162
II	(N = 44)	3,00	3,50	4,00	4,50	11,8	63,8	99,9	177	222
III	(N = 97)	3,00	3,20	4,00	4,00	7,00	12,1	14,1	22,4	28,9
Lactat-Dehydrogenase (U/l)										
I	(N = 56)	136	158	224	276	426	594	683	828	891
II	(N = 51)	144	153	177	192	275	435	502	539	564
III	(N = 70)	74,8	125	152	164	216	283	289	307	333
Kreatinkinase (U/l)										
II	(N = 29)	15,0	17,0	17,0	24,5	47,0	82,5	134	134	155
III	(N = 66)	14,0	15,0	16,0	22,5	38,0	63,0	86,0	89,5	104
Alkalische Phosphatase (U/l)										
I	(N = 71)	145	150	156	174	231	328	340	377	489
II	(N = 42)	127	133	174	220	364	501	563	584	605
III	(N = 66)	148	215	228	273	408	579	649	722	812
IV	(N = 91)	110	159	212	241	336	503	584	622	829
V	(N = 90)	80,0	90,8	135	214	338	499	540	586	682

die Percentilwerte als auch die Mittelwerte mit den 95%-Vertrauensbereichen als auch die Histogramme berücksichtigt. Hierbei ergab sich vorwiegend eine bessere Übereinstimmung der Percentilwerte mit den Richtwertbereichen, die von der Arbeitsgruppe 1976 für viele Kenngrößen rein empirisch aufgestellt wurden. Diese 'empirischen Richtwerte' erwiesen sich in den letzten Jahren als erstaunlich zuverlässig zur Beurteilung von Patientenwerten.

Der Aufstellung von 'Richtwerten' aus den gemessenen Referenzwerten lag immer das Bestreben zu Grunde, möglichst praktikable Werte für die tägliche Routine zur Verfügung zu stellen. So ergaben sich z.B. für einige Kenngrößen in den verschiedenen Altersstufen nur minimale Unterschiede. In solchen Fällen wurden die Altersstufen zusammengezogen. Für einige Kenngrößen ist es nicht sinnvoll, Bereiche anzugeben. So wurden z.B. für Enzyme im Serum nur obere Richtwerte angegeben. Bei einigen Kenngrößen wurden zu enge Bereiche der Referenzwerte entsprechend der Definition des Richtwertbereichs sinnvoll erweitert.

Tabelle 6 zeigt die bearbeiteten Werte, die wir für die tägliche Beurteilung von Patientenwerten für praktikabel und sinnvoll halten.

Für die Kenngrößen Gesamt-Eiweiß und Kreatinin entstand die Frage, ob innerhalb der Altersstufe III (Kinder nach dem 12. Monat) mit zunehmendem Alter

die Werte ansteigen. Aus diesem Grund wurden die entsprechenden Altersverteilungen dargestellt (Abb. 1 und 2). Aus ihnen geht deutlich hervor, daß eine homogene Verteilung des individuellen Alters innerhalb der Altersgruppe vorliegt und keine steigende Tendenz zu beobachten ist. Man muß annehmen, daß sich der Übergang zu den etwas höher liegenden Erwachsenen-Werten erst jenseits des 16. Lebensjahres abspielt.

Die katalytische Konzentration der alkalischen Phosphatase ist jenseits des 10. Lebensstages deutlich höher als vorher. In der Altersgruppe II (2.-12. Monat) liegt sie gegenüber den anderen Altersgruppen noch einmal etwas höher. Bei der großen Schwankungsbreite der Werte ist das aber nur unerheblich. Das kommt auch in dem Diagramm der Altersverteilung der Werte zum Ausdruck (Abb. 3). Die Wachstumsschübe mit besonders hohen Werten liegen individuell offensichtlich zu ganz unterschiedlichen Zeiten.

Bei der Kreatinkinase wurden innerhalb der Neugeborenen-Gruppe zahlreiche extrem hohe Werte gefunden. Vermutlich sind sie durch Geburtsbedingungen verursacht. Die Darstellung der Altersverteilung innerhalb der Neugeborenen-Gruppe (Abb. 4) zeigt, daß die Extremwerte nur innerhalb der ersten 10 Lebenstage auftreten. Da die Anzahl der Werte für die Zeit zwischen dem 10. und dem 30. Lebenstag sehr gering ist, werden für die Neugeborenen-Gruppe keine Richtwerte angegeben.

Tab. 6. Zusammenstellung der Richtwerte bzw. Richtwertbereiche, die nach den Referenzwerten festgelegt wurden. Altersgruppen siehe Tabelle 2.

Kenngröße	SI-Einheit	Konventionelle Einheit
Harnstoff	I } II } III } bis 7,5 mmol/l	I } II } III } bis 45 mg/dl
Kreatinin	I } II } III } bis 106 μ mol/l bis 88 μ mol/l	I } II } III } bis 1,2 mg/dl bis 1,0 mg/dl
Harnsäure	I } II } III } 120–350 μ mol/l	I } II } III } 2,0–6,0 mg/dl
Gesamt-Eiweiß	I } II } III } 46–68 g/l 48–76 g/l 60–80 g/l	I } II } III } 4,6–6,8 g/dl 4,8–7,6 g/dl 6,0–8,0 g/dl
Natrium	I } II } III } 130–145 mmol/l	I } II } III } 130–145 mval/l
Kalium	I } II } III } 3,6–6,0 mmol/l 3,7–5,7 mmol/l 3,2–5,4 mmol/l	I } II } III } 3,6–6,0 mval/l 3,7–5,7 mval/l 3,2–5,4 mval/l
Calcium	I } II } III } 1,75–2,70 mmol/l 2,05–2,70 mmol/l	I } II } III } 3,5–5,4 mval/l 4,1–5,4 mval/l
Chlorid	I } II } III } 95–112 mmol/l	I } II } III } 95–112 mval/l
Anorgan. Phosphor	I } II } III } 1,6–3,1 mmol/l 1,6–2,6 mmol/l 1,1–2,0 mmol/l	I } II } III } 4,8–9,5 mg/dl 4,9–7,9 mg/dl 3,4–6,2 mg/dl
Eisen	I } II } III } 7,2–29 μ mol/l	I } II } III } 40–160 μ g/dl
Bilirubin	II } III } bis 17 μ mol/l	II } III } bis 1,0 mg/dl
Cholesterin	I } II } III } bis 4,4 mmol/l bis 4,9 mmol/l bis 5,4 mmol/l	I } II } III } bis 170 mg/dl bis 190 mg/dl bis 210 mg/dl
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase	I } II } III } bis 39 U/l bis 27 U/l bis 22 U/l	I } II } III } bis 39 U/l bis 27 U/l bis 22 U/l
Glutamat-Pyruvat-Transaminase	I } II } III } bis 30 U/l bis 24 U/l	I } II } III } bis 30 U/l bis 24 U/l
γ -Glutamyl-Transpeptidase	I } II } III } bis 150 U/l bis 100 U/l bis 20 U/l	I } II } III } bis 150 U/l bis 100 U/l bis 20 U/l
Lactat-Dehydrogenase	I } II } III } bis 800 U/l bis 500 U/l bis 300 U/l	I } II } III } bis 800 U/l bis 500 U/l bis 300 U/l
Kreatinkinase	II } III } bis 85 U/l	II } III } bis 85 U/l
Alkalische Phosphatase	I } II } III } IV } V } 150–380 U/l 130–700 U/l 100–600 U/l	I } II } III } IV } V } 150–380 U/l 130–700 U/l 100–600 U/l

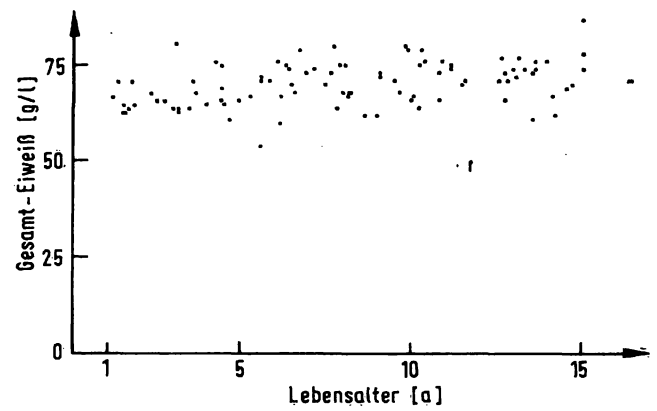


Abb. 1. Altersabhängige Verteilung der Werte für die Gesamt-Eiweiß-Konzentration innerhalb der Altersgruppe III (Kinder nach dem 12. Monat).

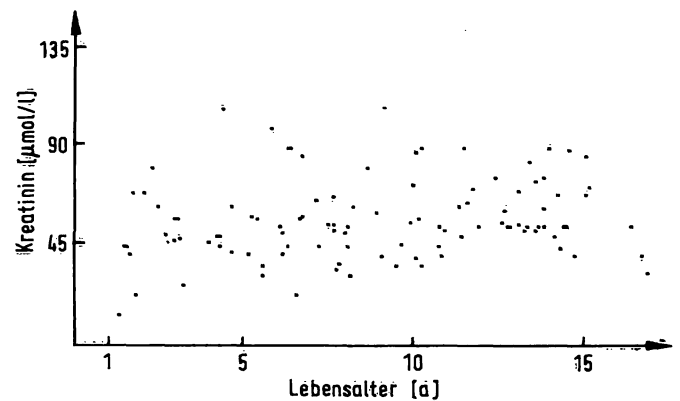


Abb. 2. Altersabhängige Verteilung der Werte für die Kreatinin-Konzentration innerhalb der Altersgruppe III (Kinder nach dem 12. Monat).

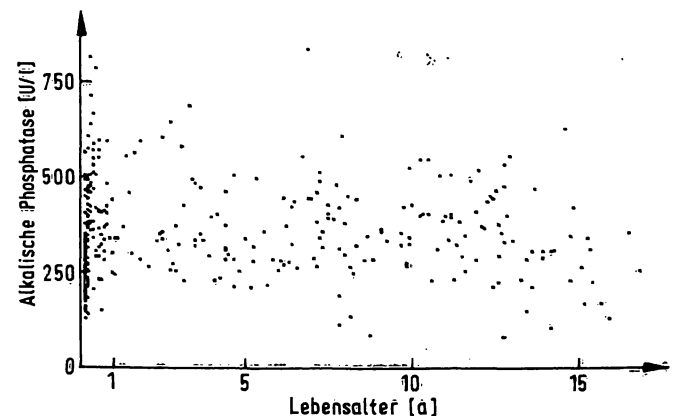


Abb. 3. Altersabhängige Verteilung der Werte für die katalytische Konzentration der Alkalischen Phosphatase innerhalb aller Altersgruppen (Kinder vom 1. Lebenstag bis zum 16. Lebensjahr).

Für Eisen wurde ein breiter Referenzbereich gefunden. Dazu ist zu bemerken, daß die Eisenwerte der Kinder ohne Kontrolle des Blutbildes in die Studie aufgenommen wurden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß die niedrigen Werte von Kindern mit einem klinisch noch nicht relevanten Eisenmangel stammen. Es erscheint uns empfehlenswert, zur Beurteilung des Eisenhaushaltes der Kinder zusätzlich Ferritin zu bestimmen.

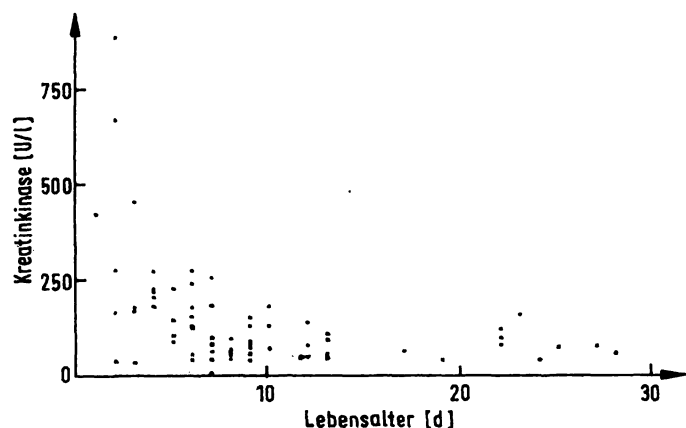


Abb. 4. Altersabhängige Verteilung der Werte für die katalytische Konzentration der Kreatinkinase innerhalb der Altersgruppe I (Neugeborene 1. Tag bis 4. Woche).

Beurteilung der Studie

Obwohl die Studie zu einem brauchbaren Ergebnis führte, gab es bei der Durchführung verschiedene Schwierigkeiten, so daß nicht alle geforderten Punkte erfüllt werden konnten.

Die Forderung, daß aus allen Kliniken die gleiche Anzahl von Werten pro Kenngröße und Altersstufe eingesandt wird, war nicht durchführbar, da es in einigen Kliniken nicht möglich war, genügend Neugeborene und Säuglinge, die die Minimal Kriterien erfüllten, in die Studie einzubeziehen. Zum Verständnis muß gesagt werden, daß nicht alle 19 Kenngrößen aus der Blutprobe eines einzelnen Kindes analysiert werden können. So waren pro Altersstufe wesentlich mehr als 5 Kinder zur Erstellung der Werte notwendig. Um genügend Werte pro Altersstufe zu erreichen, mußte also die Inhomogenität der eingesandten Werte in Kauf genommen werden. Die Anzahl der Werte pro Einsender liegen für die einzelnen Altersstufen und Kenngröße zwischen 5 und 20. Desgleichen konnten auch von verschiedenen Einsendern nicht alle Kenngrößen analysiert werden.

Die für einige Kenngrößen verwendeten unterschiedlichen Methoden erwiesen sich im Endeffekt in den vorliegenden Kombinationen nicht als gravierender Störfaktor. Bei der Analyse des gleichen Kontrollserums, das von einer zentralen Stelle an alle Teilnehmer verschickt wurde, zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Methoden für dieselbe Kenngröße. Diese Unterschiede waren jedoch wesentlich geringer als die biologische Varianz der Referenzwerte. Für die Brauchbarkeit der in der vorliegenden Studie ermittelten Richt-

werte ist es sogar eher von Vorteil, wenn verschiedene Methoden angewandt wurden, da es nicht realistisch ist, anzunehmen, daß für alle gebräuchlichen Methoden gesonderte Richtwerte für das Kindesalter ermittelt werden können. Der Verzicht auf eine ausführliche Differenzierung der Methoden bei der Angabe von Richtwerten sollte von jedem Anwender als Aufforderung zu einer zumindest orientierenden Überprüfung dieser Richtwerte unter den speziellen methodischen Gegebenheiten aufgefaßt werden.

Die Fehlerbreite der Analytik in den beteiligten Laboratorien erwies sich als sehr gering. In der 1. Phase der Studie wurden die Proben jeweils an zwei aufeinander folgenden Tagen analysiert. Das bedeutete eine erhebliche Erschwerung der Studie. Die so ermittelten Werte zeigten aber so geringe Differenzen, daß in der 2. Phase der Studie auf diese Forderung verzichtet werden konnte.

Das wichtigste Ziel der Studie war die Aufstellung von Richtwerten, die für die tägliche Routine praktikabel und sinnvoll sind. Die interindividuellen Streuungen sind im Neugeborenen- und Säuglingsalter wesentlich größer als bei größeren Kindern und Erwachsenen. Das ist einer der Gründe, die uns veranlaßten, aus den gemessenen Referenzwerten Richtwerte abzuleiten. Ein weiterer Grund ist in dem Bestreben zu sehen, von der 'Zahlengläubigkeit' zu einer sinnvollen Einordnung des Laborwertes zu kommen. Unter dem Gesichtspunkt der Praktikabilität werden die Werte verschiedener Altersstufen zusammengefaßt, wenn sie sich nur geringfügig unterscheiden. Sie wurden in den Mittelwerten und Percentilen jedoch getrennt ausgedruckt, um die Gleichartigkeit verschiedener Altersstufen zu dokumentieren.

Eine interessante Beobachtung der Studie ist, daß die gemessenen Werte erstaunlich gut mit den von der Arbeitsgruppe 1976 rein empirisch festgelegten Richtwerten übereinstimmen. Meistens war die Übereinstimmung größer mit den Percentilen als mit den Mittelwerten und dem 95%-Vertrauensbereich. Weiter zeigte sich eine gute Übereinstimmung der gemessenen Werte für viele Kenngrößen mit einer in der Universitäts-Kinderklinik 1977 durchgeführten retrospektiven Studie anhand von Krankenblättern, wobei die einbezogenen Kinder ebenfalls die Minimal Kriterien erfüllen mußten.

Die durchgeführte Studie ist ein brauchbares Modell für ähnliche gemeinsame Werteermittlungen. Die Ausdehnung auf weitere klinisch-chemische, hämatologische und hämostaseologische Kenngrößen im Kindesalter ist wünschenswert.

Danksagung

Wir danken Herrn Dipl. math. R. Rossner vom Institut für Medizinische Dokumentation und Statistik, der uns einen Teil der benötigten Programme zur Verfügung gestellt hat, und dem Rechenzentrum der Universität Freiburg, auf dessen Groß-

rechner UNIVAC 1100/80 die Auswertungen durchgeführt wurden, für die freundliche Unterstützung.

Frau Christa Schelzig danken wir für die sorgfältige Mitarbeit bei der Datenverarbeitung.

Literatur

1. Fawcett, J. K. & Scott, J. E. (1960) *J. Clin. Pathol.* 13, 156–159.
2. Paulson, G., Ray, R. & Sternberg, J. (1971) *Clin. Chem.* 17 [Abstr. 63. Med. Papers] 644.
3. Seelig, H. P. & Wüst, H. (1969) *Ärztl. Lab.* 15, 34–39.
4. Helger, R., Rindfrey, H. & Hilgenfeldt, J. (1974) *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.* 12, 344–349.
5. Liappis, N. (1979) *Klin. Pädiat.* 191, 66–71.
6. Kortüm, M. & Kling, O. (1972) *Ärztl. Lab.* 18, 33–36.
7. Kageyama, N. (1971) *Clin. Chim. Acta* 31, 421–426.
8. Weichselbaum, T. E. (1946) *Amer. J. Clin. Pathol.* 16 [Techn. Sect. Vol. 10] 40–49.
9. Zilversmit, D. B. & Davis, A. K. (1950) *J. Lab. Clin. Med.* 35, 155–160.
10. Trinder, P. (1956) *J. Clin. Pathol.* 9, 170–172.
11. Lauber, K. (1965) *Z. Klin. Chem.* 3, 96–99.
12. Stookey, L. L. (1970) *Anal. Chem.* 42, 779–781.
13. Jendrassik, L. & Gróf, P. (1938) *Biochem. Z.* 297, 81–89.
14. Wahlefeld, A.-W., Herz, G. & Bernt, E. (1972) *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 29, Suppl. 126, Abstr. 11. 12.
15. Röschlau, P., Bernt, E. & Gruber, W. (1974) *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.* 12, 403–407.
16. Stähler, F., Gruber, W., Stinshöff, K. & Röschlau, P. (1977) *Med. Lab.* 30, 29–37.
17. Empf. d. Dt. Gesellsch. f. Klin. Chemie (1972) *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.* 10, 182–192.
18. Szász, G., Weimann, G., Stähler, F., Wahlefeld, A.-W. & Persijn, J.-P. (1974) *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.* 12, [Abstr. 6.4 Biochem. Analytik '74] 228.
19. Recomm. German. Soc. Clin. Chem. (1977) *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.* 15, 255–260.
20. Todorov, J. (1970) *Klinische Laboratoriumsuntersuchungen im Kindesalter*, VEB Verlag Volk und Gesundheit, X, 1114 S. Berlin.
21. Sitzmann, F. C. (1976) *Normalwerte*, H. Marseille Verlag, 208 S., München.
22. American Association for Clinical Chemistry, Pediatric Clinical Chemistry, Winton-Salem 1977.

Frau Professor Dr. Irene Witt
 Klinisch-Chemisches und Biochemisches Labor
 Universitäts-Kinderklinik
 Mathildenstraße 1
 D-7800 Freiburg

Priv.-Doz. Dr. Chr. Trendelenburg
 Klinisch-Chemisches Institut
 Katharinenhospital
 Kriegsbergstraße 60
 D-7000 Stuttgart 1